

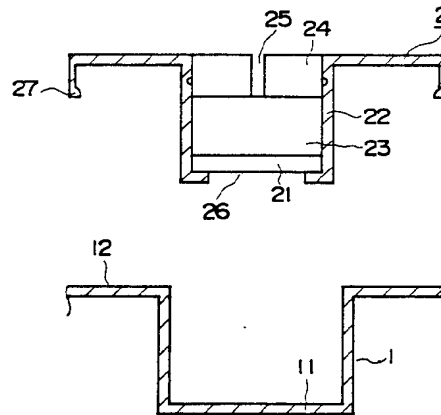


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 G01N 33/543, 33/48, 33/52 G01N 31/22	A1	(11) 国際公開番号 WO 92/17782 (43) 国際公開日 1992年10月15日 (15. 10. 1992)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00394 (22) 国際出願日 1992年3月30日 (30. 03. 92) (30) 優先権データ 特願平 3/64433 1991年3月28日 (28. 03. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJII SEIKA KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋 2丁目 4番16号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 木村文男 (KIMURA, Fumio) [JP/JP] 小泉直久 (KOIZUMI, Naohisa) [JP/JP] 松尾紘一 (MATSUO, Kouichi) [JP/JP] 青柳 実 (AOYAGI, Minoru) [JP/JP] 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町 760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP) 原川清美 (HARAKAWA, Kiyomi) [JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋 2丁目 4番16号 明治製菓株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外 (SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目 2番3号 富士ビル 323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : SIMPLE ANALYZING DEVICE

(54) 発明の名称 簡易な分析装置



(57) Abstract

A device for detecting whether or not a subject for analysis exists in a sample comprising: (i) a container capable of containing a liquid sample and having a transparent portion, and (ii) an insertion member that can be inserted into said container comprising, in turn, a porous member having front and rear sides and carrying on said front side a substance that is specifically bonded to a subject for analysis, and an absorbing material bonded to the rear side of said porous member, said front side of said porous member being observable from the outside of said container through the transparent portion of said container when said insertion member is inserted into said container, and said liquid sample being supported in said insertion member in such a manner as to be absorbed into said absorbing material through said porous member. According to the analyzing device of the present invention, it is possible to easily identify whether or not a subject for analysis exists in a sample. In addition, the analyzing device of the present invention is sanitary and easy to handle.

(57) 要約

本発明は、試料中の分析対象物の存在、非存在を検出する装置であって、

(i) 液体試料を収容可能な、透明部分を有する容器と、

(ii) 前記容器に挿入可能な挿入部材であって、

表面と裏面を有し、分析対象物に対して得意的に結合する物質をその表面に担持した多孔質部材と、

前記多孔質部材の裏面に結合された吸収材とからなり、

前記多孔質部材は、前記挿入部材が前記容器に挿入されたとき、前記表面が前記容器の透明部分を通して前記容器の外側から観察可能でありかつ前記液体試料が前記吸収材に前記多孔質部材を通して吸収されるように挿入部材中で支持されてなる挿入部材とからなるものを提供する。

本発明による分析装置によれば、試料中に分析対象物が存在するか否か容易に知ることができる。また本発明分析装置は衛生的で取扱い易い。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロバキア
DE ドイツ
DK デンマーク

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GN ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ

MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
PL ポーランド
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
US 米国

明 細 書

簡易な分析装置

〔発明の背景〕

技術分野

本発明は、試料中に分析対象物が存在するか否かを免疫アッセイなどにより簡易に知ることができる分析装置に関する。

背景技術

試料中の分析対象物の存在、非存在を、その分析対象物に特異的に結合する性質を有する物質と接触させ、両物質の結合反応の有無によって判定することが行われている。例えば、抗原－抗体反応を用いた免疫的な手法や、オリゴヌクレオチドとのハイブリダイゼーション反応により目的配列の有無を判定する手法などがある。

免疫的な方法としては、抗原と特異的に結合する抗体を表面に固定した担体と、液体試料とを接触させ、さらに標識された抗体を作用させることにより、液体試料中の抗原の存在を確認する方法が種々知られている。

例えば、特開昭63-127160号公報には、抗体をスポット状に結合させた膜を円筒上容器の上面に置き、その下を吸湿性の高い物質で埋めた装置が開示されている。この装置に、まず液体試料を添加し、続いて金コロ

イド粒子標識抗体を滴下する。もし、液体試料中に抗原が検出可能な濃度以上存在すれば、赤紫色のスポットが認められる。

類似の装置が、特表昭61-502214号公報、特開昭63-25551号公報などに開示されている。

これらの装置は、液体試料を装置の膜部分に添加し吸収させた後、標識抗体液を滴下するという二つのステップを必要とする。したがって、場合によっては操作が複雑となる。また、これらの装置の膜は反応後容易に乾燥してしまう。反応直後と乾燥後とでは観察される結果に相違が生じてしまう場合があり、膜が容易に乾燥してしまうことは好ましくない。さらに、液体試料が尿や便懸濁液などである場合、反応後も膜表面が露出しているような装置は不衛生であるといえる。また、膜表面が露出したままであると持ち運びにも適当でない。

[発明の概要]

従って本発明は、簡易な分析装置を提供することを提供することを目的としている。

また本発明は、反応後に膜表面が容易に乾燥せず従って反応結果の経時変化が少なく、衛生的で持ち運び容易な装置を提供することを目的としている。

本発明によるに分析装置は、試料中の分析対象物の存在、非存在を検出する装置であって、

(i) 液体試料を収容可能な、透明部分を有する容器

と、

(ii) 前記容器に挿入可能な挿入部材であって、

表面と裏面を有し、分析対象物に対して得意的に結合する物質をその表面に担持した多孔質部材と、

前記多孔質部材の裏面に結合された吸収材とからなり、

前記多孔質部材は、前記挿入部材が前記容器に挿入されたとき、前記表面が前記容器の透明部分を通して前記容器の外側から観察可能でありかつ前記液体試料が前記吸収材に前記多孔質部材を通して吸収されるように挿入部材中で支持されてなる挿入部材とからなるもの、である。

本発明による分析装置によれば、分析対象物とこの分析対象物に対して特異的に結合する物質との反応を、装置の外側から容易に観察することができる。

[図面の簡単な説明]

第 1 図は、本発明による分析装置の好ましい実施例の断面図である。

第 2 図は、本発明による分析装置の更に別の好ましい実施例の断面図である。

第 3 図は、本発明による分析装置の好ましい実施例の斜視図である。

第 4 図および第 5 図は、本発明による分析装置を複数連結した実施例の図である。

第 6 図は、本発明による分析装置を複数連結し、さらに一個ずつ容易に切り離し可能とした実施例の図である。

〔発明を実施するための最良の形態〕

本発明による分析装置の好ましい実施例を第 1 図に示す。第 1 図は本発明による分析装置の断面図であり、容器 1 は透明な材質、例えば樹脂、からなる円筒形の容器部とその容器部の開口部に設けられた端部 1 2 とからなる。この容器 1 は全体が透明であってもよく、また底部 1 1 のみが透明であってもよい。この容器 1 に挿入可能な挿入部材 2 は、挿入部材 2 のボディーでもある支持部材 2 2 に設けられた開放部 2 6 を有する円筒形の筒部に挿入された膜 2 1 と、その膜に物理的に接触された吸収材 2 3 と、この膜 2 1 と吸収材 2 3 とを固定する通気孔 2 5 を有する固定部材 2 4 とからなる。この挿入部材 2 は容器 1 に挿入可能であり、挿入部材 2 が容器 1 に挿入された際に両者を安定に固定するための突起 2 7 が挿入部材 2 に設けられている。この突起 2 7 は、容器 1 に挿入部材 2 が挿入された際に容器 1 の端部 1 2 と係合する。

また、本発明による分析装置の好ましい別の実施例を第 2 図に示す。第 1 図に示される実施例と同一の機能を有する部材には第 1 図と同一の番号を付した。第 2 図に示される装置において、挿入部材 2 の支持部材 2 2 は、円筒形の筒部 2 8 とその開口部に接続される平板部 2 9

とからなり、円筒形の筒部の底部には開放部 2 6 が設けられ、また円筒形の筒部の側面に通気孔 2 5 が設けられている。この筒部 2 8 の底部に膜 2 1 が挿入され、さらにその膜 2 1 に物理的に接触された吸収材 2 3 が挿入されている。膜 2 1 と吸収材 2 3 とは支持部材 2 2 の筒部 2 8 に、固定板 2 4 が支持部材 2 2 の平板部に接着されることで固定されている。

膜 2 1 は多孔質の材質からなる。ここで「多孔質」という用語は、水が膜 2 1 を透過し容易に吸収材 2 3 に至ることが出来る程度の水透過性を、膜 2 1 が有している意味に用いることとする。膜 2 1 の材質の好ましい例としては、ニトロセルロース、セルロース混合エステル、ポリビニリデンフロライド、ナイロン 6 6 などが挙げられる。また、吸収材 2 3 は膜 2 1 を透過した水を吸収可能な材質からなる。その好ましい例としては、ろ紙、ろ紙粉末、コースター紙、チップボール紙、フェルト、不織布、脱脂綿、ポリアクリル酸ナトリウム、ゴム、高分子などが挙げられる。

第 1 図の実施例において、膜 2 1 の開口部 2 6 側の表面には、その存在の有無を調べようとする分析対象物に対して特異的に結合する物質が担持されている。

本発明による分析装置によってその存在の有無を調べることができる分析対象物は、その分析対象物に対して特異的に結合する物質が用意でき、さらに分析対象物と

それに対して特異的に結合する物質との結合の存在の有無を調べることができることを条件に、その種類は限定されない。分析対象物とそれに対して特異的に結合する物質の組み合わせの好ましい例としては、抗原と抗体、ハイブリダイズ可能な二本のヌクレオチド配列などが挙げられる。

第 1 図に示される分析装置によって、試料中の分析対象物の存在、非存在を調べる操作を、第 3 図を参照しながら説明する。

まず、分析しようとする液体試料を容器 1 に注ぐ。この容器 1 に、分析対象物に対して特異的に結合する物質を担持した膜 2 1 を備えた挿入部材 2 を挿入し（第 3 図（a））、突起 2 7 と端部 1 2 とを係合させて容器 1 と挿入部材 2 とを連結させる（第 3 図（b））。挿入部材 2 が容器 1 に挿入されると、容器 1 内の液体試料が、膜 2 1 を通って吸収材 2 3 に吸収される。液体試料中に分析対象物が存在しているならば、液体試料中の分析対象物は膜 2 1 上の分析対象物に対して特異的に結合する物質と結合して、膜 2 1 上に止まる。ここで、この結合反応の有無に対応して信号、好ましくは肉眼で観察できる色、を発する標識物質を存在させると、この膜 2 1 上に分析対象物が存在しているか否か知ることができる。本発明にあっては、第 3 図（c）に示されるように、容器 1 の全体または底部が透明であることから、膜 2 1 上で

この標識物質が発する信号を容器 1 の外部から容易に観察することができる。

本発明による分析装置は、容器 1 が膜 2 1 を覆うことから、膜 2 1 が乾燥することを防ぐことができる。したがって、時間が経過した後であっても検査結果を判定することができる。さらに、液体試料は吸収材 2 3 に吸収されておりかつ容器 1 と挿入部材 2 とは安定に連結されていることから、液体試料が漏れ出したりすることがなく衛生的であり、また分析装置を容易に持ち運ぶことも可能である。

以下では、抗原－抗体反応を用いて分析対象物の存在、非存在を調べる場合を更に詳しく説明する。

抗原－抗体反応を用いる場合、その存在の有無を検出しようとする分析対象物は抗原、抗体のいずれであっても良い。分析対象物の具体例としては、ヘモグロビン、H C G、抗 H I V 抗体、抗 H C V 抗体、H B V 抗体、H I V 抗原、H C V 抗原、H B V 抗原、L H などが挙げられる。

例えば、生体由来の試料（例えば、血液、唾液、尿、便など）中に、ある抗原が存在するか否かを、いわゆるサンドイッチ法によって調べようとする場合、膜 2 1 にはその抗原に対する第一の抗体を担持させる。膜 2 1 への抗体の担持は、物理的吸着、化学的結合のいずれであっても良く、また担持の方法は膜 2 1 の材質によって適

宜選択されてよい。

さらに、サンドイッチ法による場合、抗原に結合する第二の抗体を用意する。この第二の抗体は直接または間接に標識される。この第二の抗体の標識方法は特に限定されないが、抗体は例えば金属粒子、着色されたラテックス粒子、ブルーデキスロリン、菌体粒子、色素、リポソーム、酵素などによって標識されるのが好ましい。本発明にあっては、特に金コロイドによって抗体を標識する手法（Horisberger and Rossert, J. Histochem, Cytochem, 25, 295-305(1977)）、特開昭63-25553号公報、特開昭64-32169号公報参照）を利用するのが好ましい。

上記した第一の抗体と第二の抗体は、同一の抗体であってもよく、また異なる抗体であってもよい。例えば、第一の抗体としてポリクローナル抗体を用い、第二の抗体としてモノクローナル抗体を用いることも可能であり、またエピトープの異なるモノクローナル抗体の組み合わせを用いることも可能である。

第1図に示される分析装置によって、試料中の抗原の存在の有無を調べる操作は次のようにして行う。まず、液体試料を生体由来の試料を適宜希釈するなどして調製し、さらにこの溶液に上記した第二の抗体を加える。こうして得た抗体を含む液体試料を容器1に入れる。抗体を含む液体試料が入れられた容器1に、上記の第一の抗

体を担持した膜 21 を備えた挿入部材 2 を挿入する。

液体試料中に目的抗原が存在しているならば、液体試料中の分析対象物は膜 21 上の第一の抗体と結合し、さらに液体試料中の第二の抗体とも結合する。この抗体－抗原反応の結果、標識物質が膜 21 上で信号を発する。その信号を容器 1 の透明部分を通して容器 1 の外部から容易に観察することができる。例えば、第二の抗体を金コロイド粒子で標識した場合、抗原が液体試料中に存在すると膜 21 が赤紫色に着色する。この着色は容器 1 の透明部分を介して容易に観察できる。

本発明による上記操作にあっては、第一の抗体と抗原が反応した後、サンドイッチ法において通常行われている未反応の抗原の洗浄操作を省略している。無論、液体試料中に第二の抗体を予め混合せず、膜 21 と液体試料とを接触させた後、洗浄のため膜 21 に洗浄水を接触させ、さらに第二の抗体を含んだ溶液を膜 21 に接触させてもよい。しかし、第二の抗体の特異性をより選択的なものにすればこのような洗浄操作を行わなくとも本発明装置にあっては分析対象物である抗原の存在、非存在を調べることが可能であり、また洗浄操作を省略するのが検査工程の簡略化の観点からも好ましい。

本発明による分析装置を用いたより好ましい分析例としては、糞便中のヘモグロビンの分析が挙げられる。糞便を 50 ～ 1000 倍の濃度に懸濁した液を液体試料と

して用意する。第一の抗体としてヘモグロビンに対するポリクローナル抗体を用い、これを膜 21 に担持させる。また、第二の抗体として金コロイド粒子で標識したヘモグロビンモノクローナル抗体を用いる。この第二の抗体を上記液体試料に混合し、上で説明した方法と同様の操作を行い、糞便中のヘモグロビンの存在を調べることができる。

さらに本発明の好ましい態様によれば、本発明による分析装置を、容器 1 と挿入部材 2 とをそれぞれ複数連結し一体化したものとして構成してもよい。例えば、第 4 図 (a) および (b) に示されるように、容器 1 および挿入部材 2 を二列に複数連結した本発明による分析装置の断面図および平面図である。第 4 図 (c) に示されるように、このような分析装置を用いれば、複数の試料を同時に分析することができる。また、第 5 図 (a) および (b) は、容器 1 および挿入部材 2 を一列に複数連結した実施例である。さらに、第 6 図に示されるように、複数連結された容器 1 および挿入部材 2 を容易に一個ずつまたは複数個切り離すことができるように、切れ目あるいは線引きを施しておいてもよい。

[実験例]

本発明を以下の実験例によって更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実験例に限定されるものではない。

実験例 1

(1) 金コロイド粒子の調製

95℃の蒸留水500mlに、10%塩化金酸溶解液($\text{HAuCl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)を攪拌しながら加えた。1分後に2%クエン酸ナトリウム溶液5mlを加え、さらに20分間攪拌した後、30℃に冷却した。冷却後、0.1M炭酸カリウム溶液でpHを7.0とし、安定剤として1%PEG 20000を1ml加え、10分間攪拌した後、0.22μmミリポアフィルターで濾過した。

(2) 金コロイド標識抗ヒトヘモグロビンモノクローナル抗体の調製

抗ヒトヘモグロビンモノクローナル抗体MSU-110(日本バイオテスト研究所)を、10mM HEPES(pH 7.1)で希釈して200μg/mlの濃度とした。この溶液3mlおよび上記(1)で調製した金コロイド液30mlを遠沈管に採り、十分攪拌した。次に、A1バッファー(10mM HEPES、0.3M D-マンニトール、0.05%PEG 20000、0.1%BSA、pH 7.1)を3.3ml加え、1時間攪拌した後、10℃、9000rpmで10分間遠心分離し、その上清部を別の遠沈管に採取し、10℃、15000rpmで30分間遠心分離した。同様の操作を2回行い得られた沈殿物にA1バッファー10ml加えた。

(3) 抗体結合膜の調製

抗ヒトヘモグロビンウサギポリクローナル抗体(DAKO PATTS社製)を1mg/mlとなるようにPBS(0.9%

NaCl、10 mMリン酸バッファー pH 7.2) で希釈し、それぞれ1 cm×1 cmのニトロセルロース膜 (Bio Rad 社製) に3 μ l プロットした。風乾後、1% BSA 添加 PBS に37 °C で1時間浸漬し、これを風乾した。

(4) ヒトヘモグロビンの測定およびその経時的变化

ヒトヘモグロビン (SIGMA 社製) をA1 バッファーに溶解し、濃度0、0.05および0.2 μ g/mlのヒトヘモグロビン溶液を調製した。これらのヒトヘモグロビン溶液60 μ l と、上記(2)で調製した金コロイド標識抗ヒトヘモグロビンモノクローナル抗体60 μ l を第1図に示すような容器1に添加し混合した。さらに、上記(3)で調製した抗体結合膜を第1図に示すような挿入部材 として担持させたものを用意し、この挿入部材を容器に挿入し、重ね合わせた。重ね合わせてから3分後に、結合された容器と挿入部材を反転し、さらに60分間、抗体結合膜の表面における反応結果を観察した。その結果は第1表に示される通りである。

また、重ね合わせてから3分後に、挿入部材と容器とを分離し、抗体結合膜の表面における反応結果を60分間観察した。その結果は第2表に示される通りである。

- 13 -

第 1 表

ヘモグロビン濃度 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	反応時間 (分)			
	3	15	30	60
0	—	—	—	—
0.05	±	±	±	±
0.2	+	+	+	+

第 2 表

ヘモグロビン濃度 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	反応時間 (分)			
	3	15	30	60
0	—	—	*	*
0.05	±	+	*	*
0.2	+	+	*	*

なお、判定は金コロイド粒子の赤紫色の着色強度を肉眼で観察することにより行った。

表中、—：着色が全く認められない。

±：わずかな着色が認められる。

＋：明瞭な着色が認められる。

*：膜表面が乾燥することによって膜表面に不均一な着色がおこり判定が困難となる。

請 求 の 範 囲

1. 試料中の分析対象物の存在、非存在を検出する装置であって、

(i) 液体試料を収容可能な、透明部分を有する容器と、

(ii) 前記容器に挿入可能な挿入部材であって、

表面と裏面を有し、分析対象物に対して特異的に結合する物質をその表面に担持した多孔質部材と、

前記多孔質部材の裏面に結合された吸収材とからなり、

前記多孔質部材は、前記挿入部材が前記容器に挿入されたとき、前記表面が前記容器の透明部分を通して前記容器の外側から観察可能でありかつ前記液体試料が前記吸収材に前記多孔質部材を通して吸収されるように挿入部材中で支持されてなる挿入部材とからなる装置。

2. 前記多孔質部材が膜である、請求項1記載の装置。

3. 前記分析対象物が抗体であり、前記分析対象物に対して特異的に結合する物質が抗原である、請求項1記載の装置。

4. 前記分析対象物が抗原であり、前記分析対象物に対して特異的に結合する物質が抗体である、請求項1

記載の装置。

5. 前記液体試料が標識された抗体を更に含むものである、請求項4記載の装置。

6. 前記多孔質部材上の抗体がポリクローナル抗体であり、前記分析対象物に対して特異的に結合する物質が標識されたモノクローナル抗体である、請求項5記載の装置。

7. 前記液体試料に含まれる抗体が金属粒子、着色されたラテックス粒子、ブルーデキストラン、菌体粒子、色素、リポソームまたは酵素によって標識されたものである、請求項6記載の装置。

8. 前記金属粒子が金コロイドである、請求項7記載の装置。

9. 試料中の分析対象物の存在、非存在を検出する方法であって、

請求項1記載の装置の容器に液体試料を注ぎ、

前記容器と請求項1記載の装置の挿入部材とを、前記挿入部材を前記容器に挿入することにより連結し、そして

前記容器の透明部分を通して前記多孔質部材の表面を観察することによって、分析対象物と分析対象物と特異的に結合する物質との反応の発生を評価することからなる方法。

1/5

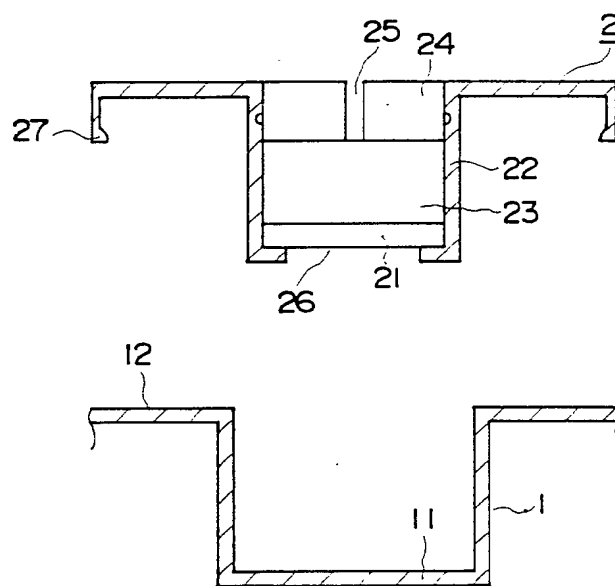


FIG. 1

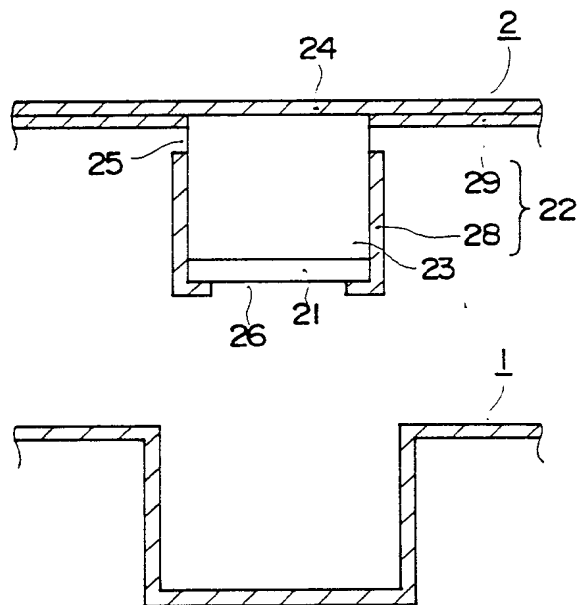


FIG. 2

2/5

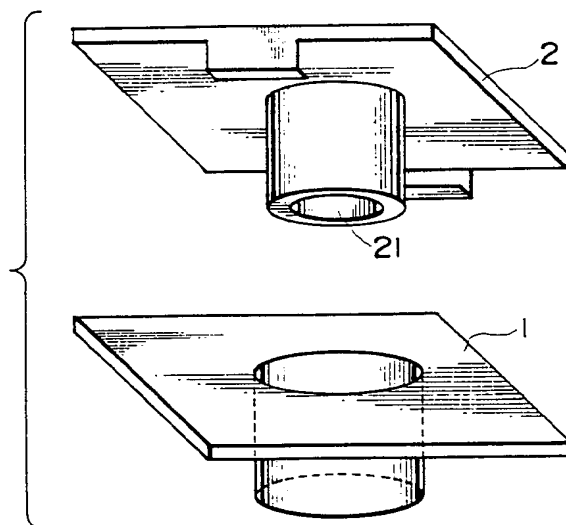


FIG. 3(a)

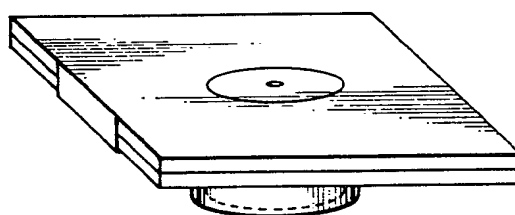


FIG. 3(b)

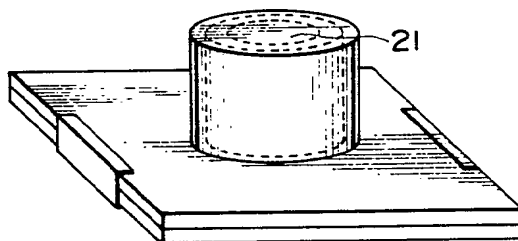
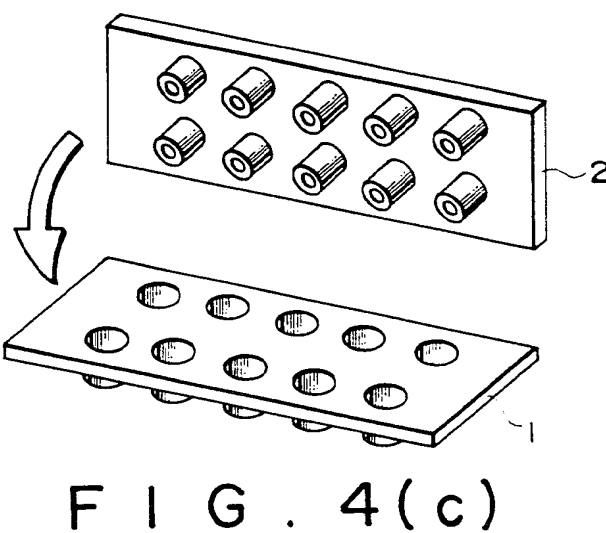
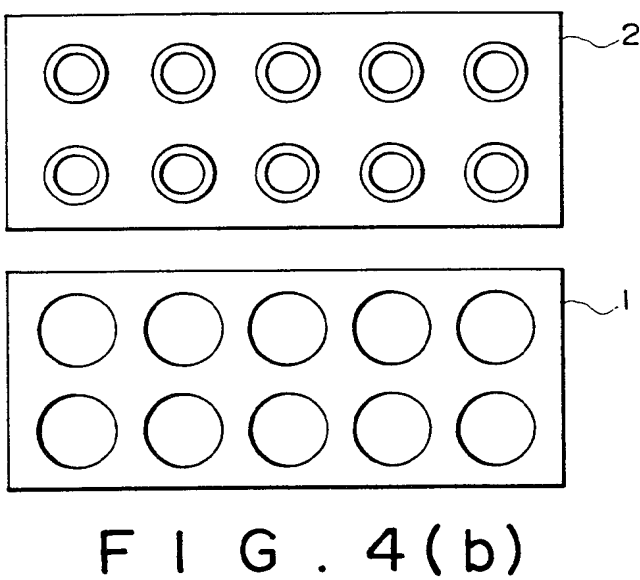
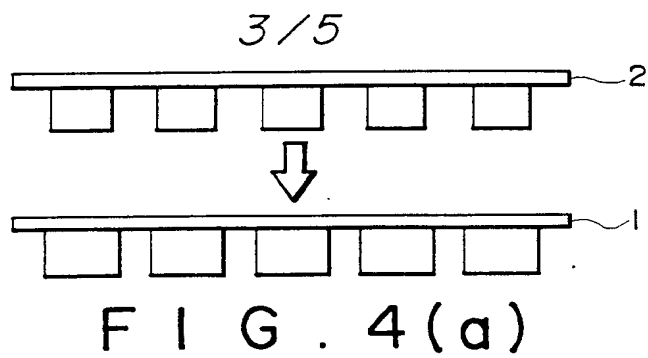


FIG. 3(c)



4/5

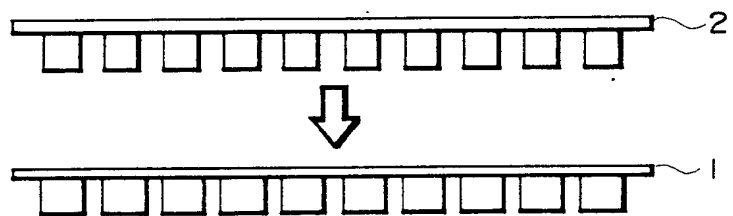


FIG. 5(a)

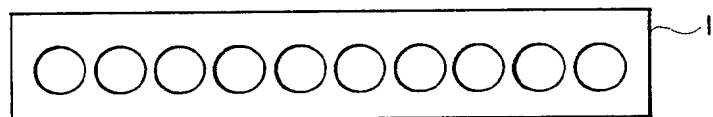
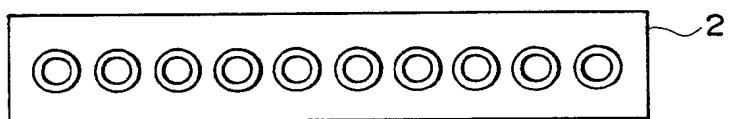


FIG. 5(b)

5/5

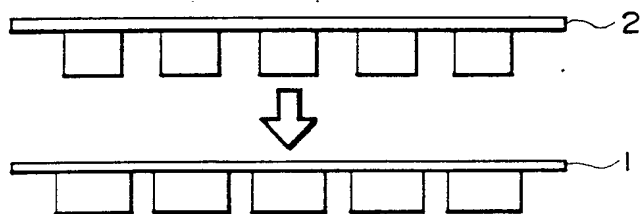


FIG. 6(a)

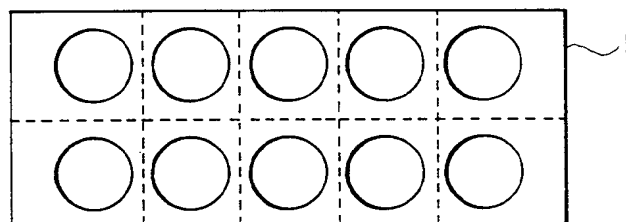
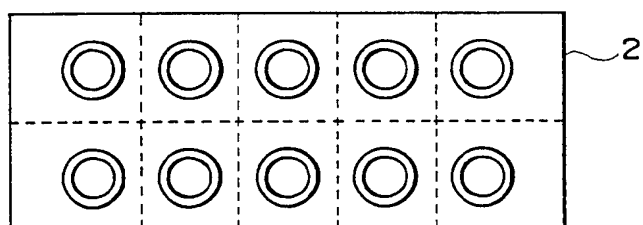


FIG. 6(b)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00394

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ G01N33/543, G01N33/48, G01N33/52, G01N31/22		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	G01N33/543, G01N33/48, G01N33/52, G01N31/22	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
Jitsuyo Shinan Koho		1926 - 1992
Kokai Jitsuyo Shinan Koho		1971 - 1992
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	JP, A, 61-189433 (Merck Patent GmbH.), August 23, 1986 (23. 08. 86), & EP, A, 192129 & DE, A, 3505631	1-9
A	JP, A, 58-62561 (Merck Patent GmbH.), April 14, 1983 (14. 04. 83), & EP, A, 75184 & DE, A, 3137014	1-9
A	JP, A, 61-502214 (Hybritech Inc.), October 2, 1986 (02. 10. 86), & WO, A, 8505451 & EP, A, 180638 & US, A, 4727019	1-9
A	JP, A, 63-25553 (Ortho Diagnostic Systems Inc.), February 3, 1988 (03. 02. 88)	7, 8
A	JP, A, 61-173160 (Abbot Laboratories), August 4, 1986 (04. 08. 86)	1-9
A	JP, 2-38972 (Nitto Denko K.K.), February 8, 1990 (08. 02. 90), (Family: none)	1-9
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
June 5, 1992 (05. 06. 92)		June 23, 1992 (23. 06. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl.⁵ G01N33/543, G01N33/48, G01N33/52, G01N31/22		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	G01N33/543, G01N33/48, G01N33/52, G01N31/22	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
日本国実用新案公報 1926-1992年 日本国公開実用新案公報 1971-1992年		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 61-189433 (メルク・パテント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング), 23. 8月. 1986 (23. 08. 86), &EP, A, 192129&DE, A, 3505631	1-9
A	JP, A, 58-62561 (メルク・パテント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング), 14. 4月. 1983 (14. 04. 83), &EP, A, 75184&DE, A, 3137014	1-9
A	JP, A, 61-502214 (ハイブリテック・インコーポレイテッド), 2. 10月. 1986 (02. 10. 86), &WO, A, 8505451&EP, A, 180638 &US, A, 4727019	1-9
A	JP, A, 63-25553 (オーソ・ダイアグノスティック・	7, 8
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
05. 06. 92	23.06.92	
国際調査機関	権限のある職員	2 J 7 9 0 6
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	秋 月 美紀子

第2ページから続く情報

(出願の続き)

システムズ・インコーポレーテッド),
3. 2月. 1988 (03. 02. 88)

A JP, A, 61-173160 (アボット ラボラトリーズ), 1-9
4. 8月. 1986 (04. 08. 86)

A JP, 2-38972 (日東電工株式会社), 1-9
8. 2月. 1990 (08. 02. 90) (ファミリーなし)

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつPCT 規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。